Verhalten der Serum-Laktatdehydrogenase und ihrer Isoenzyme bei Kranken mit malignen Tumoren

von

Erhard Busch

aus Gramenz

1966

1966 № 50

Aus der Medizinischen Klinik der Universität
Erlangen - Nürnberg
Direktor Prof.Dr.med.N.Henning

Verhalten der Serum-Laktatdehydrogenase und ihrer Isoenzyme bei Kranken mit malignen Tumoren

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
zu
ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von
Erhard B u s c h
aus Gramenz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan: Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt
Referent: Prof. Dr. N. Henning
Tag der mündlichen Prüfung: 2. Februar 1966

Inhaltsverzeichnis

Einleitung Seite 4

Methodik Seite 6

Ergebnisse

A. Verhalten der Gesamt-LDH im Serum Tumorkranker. Seite 7

B. LDH-Isoenzyme im Tumorgewebe und im Serum Tumorkranker. Seite 10

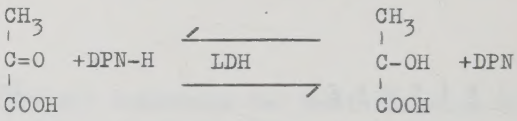
Diskussion Seite 14

Zusammenfassung Seite 16

Literaturverzeichnis Seite 17

E i n l e i t u n g

Die Laktatdehydrogenase (LDH),ein Enzym des anaeroben Kohlenhydratstoffwechsels,katalysiert in reversibler Reaktion die Umwandlung von Brenztraubensäure in Milchsäure.



Brenztraubensäure Milchsäure

Das Ferment ist im Zellplasma lokalisiert und in nahezu allen Organen in unterschiedlicher Konzentration nachweisbar. In malignen Tumoren findet es sich in relativ grosser Menge.Sein ubiquitäres Vorkommen macht es verständlich,dass erhöhte Serumaktivitäten bei Krankheiten verschiedener Organe nachgewiesen werden können.Erhöhte Serum-LDH findet sich bei Kranken mit Herzinfarkt (1,2,3),mit akuter und chronischer Hepatitis (1,2,3),mit progressiver Muskeldystrophie (1,2,3),mit Perniziosa (1,3) und mit malignen Tumoren und Systemkrankheiten (1,3).

Durch den Nachweis verschiedener LDH-Isoenzyme ist eine nähere Charakterisierung der Serum-LDH möglich geworden. Es haben sich hierdurch neue Wege zur Bestimmung ihrer Organherkunft ergeben.Unter Isoenzymen verstehen wir Fermente gleicher Substratspezifität,aber unterschiedlicher Proteinstrukturen (1,5).Die Isoenzyme lassen sich elektrophoretisch (1,3),immunologisch (4,6,7,8,9,10) und durch thermische Inaktivierung (1) differenzieren.Entsprechend der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit bezeichnet man die LDH-Isoenzyme mit LDH_1,LDH_2,LDH_3,LDH_4 und LDH_5.Für die einzelnen menschlichen und tierischen Organe sind bestimmte Isoenzymmuster typisch,d.h. in bestimmten Organen überwiegen einzelne Fraktionen (Tab.1).

Isoenzymanstieg vorwiegend von:	Elektrophoretische Wanderung:	Organherkunft bzw.Krankheit:
LDH_1	schnell wandernd	Herzmuskel:Herzinfarkt,Erythrozyten: Perniziosa und hämolytische Anämie.
LDH_{2-4}	mittelschnell wandernd	maligne Tumoren und Systemkrankheiten
LDH_5	langsam wandernd	Leber:Hepatitis

Tab.1 Organzuordnung bestimmter LDH-Isoenzymfraktionen im Serum.

Wenn bei der Erkrankung eines Organes eine hierdurch bedingte Erhöhung der LDH-Aktivität im Serum auftritt,so ist im Serum ein ähnliches Isoenzymmuster zu finden wie im Parenchym des erkrankten Organes.Beim Herzinfarkt überwiegen die schnell wandernden (vorwiegend LDH_1),bei der Hepatitis die langsam wandernden Fraktionen (vorwiegend LDH_5).Ähnlich wie bei Herzinfarktpatienten verhält sich das LDH-Isoenzymmuster im Serum bei Kranken mit hämolytischer und mit perniziöser Anämie.Vorläufige Untersuchungen an der hiesigen Klinik haben ergeben,dass im Falle einer pathologisch erhöhten LDH im Serum bei Tumorkranken die Gruppe der mittelschnell wandernden Fraktionen (vorwiegend LDH_{2-4}) am stärksten vertreten ist. Demgegenüber messen andere Autoren wie HESS (7) der LDH-Isoenzymbestimmung im Serum für die Tumordiagnostik auf Grund zu unterschiedlicher Befunde keine Bedeutung bei.

Als brauchbare Methode der LDH-Isoenzymbestimmung im Serum

hat sich die thermische Inaktivierung erwiesen (1,12).Verwendet man als Inaktivierungstemperaturen 56°und 65°C, so lassen sich drei Fraktionen ermitteln:

Thermostabile Fraktion	=vorwiegend LDH_1	=elektrophoretisch schnell wandernd
Thermisch indifferente Fraktion	=vorwiegend LDH_{2-4}	=elektrophoretisch mittelschnell wandernd
Thermolabile Fraktion	=vorwiegend LDH_5	=elektrophoretisch langsam wandernd

M e t h o d i k

Enzyminaktivierung im Serum: Hämolysefreies Serum wurde mit Trispuffer pH 7,5 1:1 verdünnt.Je 0,7 ml verdünnten Serums wurde in gut verschlossene Röhrchen bei 56° C und 65° C 30 min im Wasserbad inkubiert und anschliessend auf Zimmertemperatur abgekühlt.
Messung der Enzymaktivität: Die Enzymaktivität wurde im optischen Test nach WARBURG bestimmt. Wir verwendeten die LDH-Testpackung Boehringer. 0,4 ml des inkubierten Serums, 2,5 ml Phosphatpuffer-Pyruvatgemisch und 0,1 ml DPN-H-Lösung (10 mg/ml) wurden in eine Messcuvette einpipettiert. Bei 360 u und 1 cm Schichtdicke wurde die Aktivität des Fermentes über die Zeit bestimmt.
Aufbereitung der Organe: Die Tumorgewebsstücke wurden entweder sofort verarbeitet oder zunächst in der Gefriertruhe eingefroren. 1 g Tumorgewebe wurde in 10 ml Trispufferlösung pH 7,4 im Ultraturrax homogenisiert und danach bei ca 3000 Umdrehungen/Minute 10 Minuten zentrifugiert. Das Sediment wurde verworfen und der Überstand je nach Enzymaktivität mit Trispuffer auf 1:10 bis 1:15

verdünnt.4 ml des verdünnten Überstandes wurden mit 1 ml 5%igem Humanalbumin versetzt.Inkubiert wurde in verschlossenen Röhrchen im Wasserbad bei 56° und 65° C für 30 Minuten,anschliessend wurde die Probe auf Zimmerthemperatur abgekühlt.Nach Einpipettieren von 2,8 ml Phosphatpuffer-Pyruvatgemisch,sowie 0,1 ml Organhomogenat und 0,1 ml DPN-H-Lösung in eine Messcuvette wurde die Messung wie bei der Enzymaktivitätsbestimmung im Serum durchgeführt. Auswertung: Die LDH-Aktivität im nicht inkubierten Organhomogenat bzw. Serum wurde gleich 100 % gesetzt und für die verschiedenen Inkubationsthemperaturen der prozentuale Aktivitätsabfall berechnet.Wir bezeichneten als thermolabile Fraktion den Anteil an Aktivitätsverlust,der sich bei einer Inkubation bei 56° C ergab und als thermostabile Fraktion den Anteil der bei einer Inkubation bei 65° C verbliebenen Aktivität.Die indifferente Fraktion wurde rechnerisch ermittelt und ergab sich aus der Subtraktion der Summe aus der stabilen und der labilen Fraktion vom Ausgangswert und umfasst somit den LDH-Anteil der bei 56° C noch aktiv geblieben,bei 65° C aber bereits zerstört war.

Eine gewisse Auslese des untersuchten Krankengutes bestand darin,dass es sich um internistische Fälle von malignen Erkrankungen handelt,bei denen sich ein relativ hoher Prozentsatz an inoperablen und damit fortgeschrittenen Fällen von Tumoren findet.

E r g e b n i s s e

A. Verhalten der Gesamt-LDH im Serum Tumorkranker.

Die Häufigkeit pathologisch erhöhter LDH-Aktivität im Serum bei Kranken mit verschiedenen Tumoren zeigt Abbildung 1.

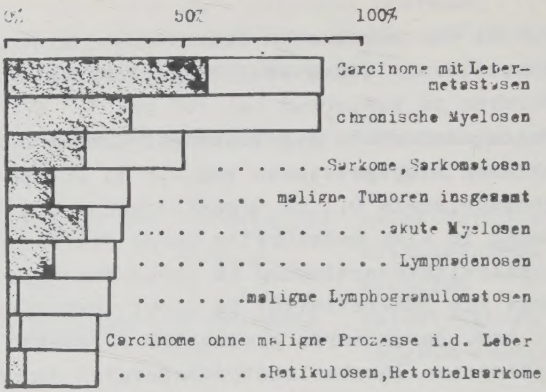


Abb.1 Häufigkeit pathologischer LDH-Werte (über 220 IE) und stark pathologischer LDH-Werte (über 500 IE) im Serum Tumorkranker. Höhe der Gesamtsäule = %-Satz über 220 IE, Höhe des schraffierten Säulenanteils = %-Satz über 500 IE.

Von den untersuchten 321 Patienten mit malignen Tumoren hatten 35% eine pathologisch erhöhte LDH-Aktivität im Serum (über 220 IE). Der grösste Anteil zeigte sich mit 89% bei Carcinomträgern mit Lebermetastasen und mit 88% bei Kranken mit chronisch myeloischer Leukämie. Hoch war auch der Anteil bei Sarkompatienten (50%). Es folgten in der Häufigkeit Kranke mit akuter Myelose (33%), mit Lymphadenose (31%), mit maligner Lymphogranulomatose (29%) und mit Carcinomen ohne Lebermetastasen.
Stark pathologische LDH-Aktivitäten (über 500 IE) fanden sich bei 17 Fällen von chronischer Myelose in 6 Fällen (35%), bei 9 Fällen von akuter Myelose in 2 Fällen (22%), bei 15 Fällen von lymphatischer Leukämie in 2 Fällen (15%), bei 32 Fällen von Sarkomen und Sarkomatosen in 7

Fällen (22%) und bei 9 Fällen von Carcinomen mit Lebermetastasen in 5 Fällen (56%).Tabelle 2 zeigt nochmals eine Gegenüberstellung der Häufigkeit pathologischer LDH-Werte bei Patienten mit und ohne gesicherte Lebermetastasen.

	Zahl der Fälle	%-Satz der Fälle mit LDH über 220 IE	%-Satz der Fälle mit LDH über 500 IE
Carcinome ohne Lebermetastasen	171	26%	4%
Carcinome mit Lebermetastasen	9	89%	56%

Tab.2 Häufigkeit pathologischer LDH-Werte bei Patienten mit und ohne Lebermetastasen.

Während bei Carcinomträgern ohne Hinweis auf Lebermetastasierung nur in 26% der Fälle eine erhöhte Serum-LDH gefunden wurde,stieg der Anteil auf 89% bei Fällen mit klinisch oder autoptisch gesicherten Lebermetastasen.Deutlich ist auch der Unterschied mit 4% und 56%,wenn man nur Fälle mit einer Fermentaktivität über 500 IE vergleicht. Es ist aber zu berücksichtigen,dass auch nach Metastasierung in die Leber eine normale LDH-Aktivität im Serum gefunden werden kann.Demnach schliesst ein normaler LDH-Wert im Serum ebensowenig eine Metastasierung in die Leber aus,wie hohe Aktivitäten eine Lebermetastasierung beweisen.

Im Ggensatz zum häufigen Anstieg der LDH im Serum Tumorkranker ist eine Erhöhung der Transaminasen (GPT,GOT) selten,selbst in Fällen mit extrem hoher Serum-LDH.
Von insgesamt 218 Tumorträgern,bei denen die GPT bestimmt wurde,hatten nur 19 Patienten (9%) eine über 35 IE erhöhte Fermentaktivität.Nur in 4 Fällen lag dabei die GPT-Aktivität über 55 IE,nämlich mit 56 und 74 IE bei 2 Plasmozytomen,mit 249 IE bei einem Sarkom und mit 118 IE bei einem Magencarcinom mit Lebermetastasen.Die in den beiden letztgenannten Fällen gleichzeitig erhöhte alkalische Phosphatase deutete jedoch darauf hin,dass die pathologische Transaminaseaktivität wahrscheinlich Folge eines tumorbedingten Verschluss-Syndroms war.
Ähnlich wie die GPT verhielt sich die GOT,die bei 57 Tumorkranken nur in 6 Fällen (11%) über 40 IE erhöht war.

B. LDH-Isoenzyme im Tumorgewebe und im Serum Tumorkranker.

Die im Schrifttum vorliegenden Untersuchungen über die LDH-Isoenzyme im Tumorgewebe haben keine einheitlichen Befunde ergeben.Nach BÄR,SCHMIDT und SCHMIDT (11) hatten bei 4 untersuchten Tumoren die LDH-Isoenzyme im Serum eine dem jeweiligem Muttergewebe ähnliche prozentuale Verteilung.Untersuchungen von LÜST,SCHÖN und BERG (12) im Serum Tumorkranker mit Stärkeblockelektrophorese haben ein regelmässiges Überwiegen der mittelschnell wandernden Fraktionen,insbesondere der Alpha-2-Fraktion,gezeigt.ZUPPINGER,RICHTERICH und ROSSI (13) fanden bei Patienten mit Paramyeloblastenleukämie meist die LDH im Alpha-2-Globulin,aber auch im Beta-Globulin und Alpha-1-Globulin besonders vermehrt.Wechselnde Be-

funde beschreiben die Autoren bei Carcinomen und Sarkomen.Die mit Hilfe der thermischen Inaktivierung ermittelte prozentuale Verteilung der LDH-Isoenzyme im Tumorgewebe zeigt Tabelle 3.

Tumorart	Zahl der Fälle	thermolabile LDH	indifferente LDH	thermostabile LDH
Carcinome	6	41% (15%-60%)	50,5% (29%-84%)	8,5% (0%-24%)
Sarkom	1	62%	38%	0%
histologisch benigne Tumoren	5	24,8% (17%-38%)	59,8% (47%-77%)	15,4% (4%-32%)

Tab.3 Prozentuale Verteilung der LDH-Isoenzyme im Tumorgewebe unter Berücksichtigung auch von 5 histologisch benignen Geschwülsten (1 Neurinom,2 Meningeome,2 Prostataadenome).

Der Mittelwert der indifferenten LDH-Fraktion hatte zwar wie im Serum den höchsten Anteil,doch bestehen von Tumor zu Tumor erhebliche Unterschiede in der prozentualen Verteilung der einzelnen Fraktionen.Es erschien daher mit Hilfe der thermischen Inaktivierung nicht möglich,für einzelne Tumorarten spezifische Verteilungsmuster zu finden.

Tumorart	Zahl der Fälle	thermolabile LDH	indifferente LDH	thermostabile LDH
Carcinome	14	20% (8%-33%)	58% (48%-66%)	22% (11%-31%)
Sarkome	7	11% (0%-26%)	65% (44%-80%)	24% (20%-30%)
akute Myelosen	3	6% (2%-13%)	70% (67%-77%)	24% (20%-30%)
Lymphadenosen	2	12% (3%-20%)	66% (62%-70%)	22% (18%-27%)
maligne Lymphogranulomatose	3	17% (7%-25%)	62% (54%-65%)	21% (15%-28%)
maligne Tumoren insgesamt (ohne Lebermetastasen)	29	16% (0%-33%)	62% (44%-80%)	22% (11%-31%)

Tab.4 Prozentuale Verteilung der LDH-Isoenzyme im Serum bei Patienten mit pathologisch erhöhter Gesamt-LDH (über 220 IE), aufgegliedert nach den untersuchten Tumorgruppen.

Die Aufgliederung der LDH-Isoenzyme im Serum nach den untersuchten Tumorgruppen zeigt Tabelle 4.Auch hier gelang es nicht,differentialdiagnostisch verwertbare Unterschiede in der Isoenzymverteilung bei den einzelnen Tumorgruppen zu finden.Es kann lediglich als tumorspezi-

fisch ein starkes Überwiegen der thermisch indifferenten Fraktion gegenüber dem relativ grossen Anteil der stabilen beim Herzinfarkt und der labilen bei der Hepatitis gewertet werden (Abb.2).

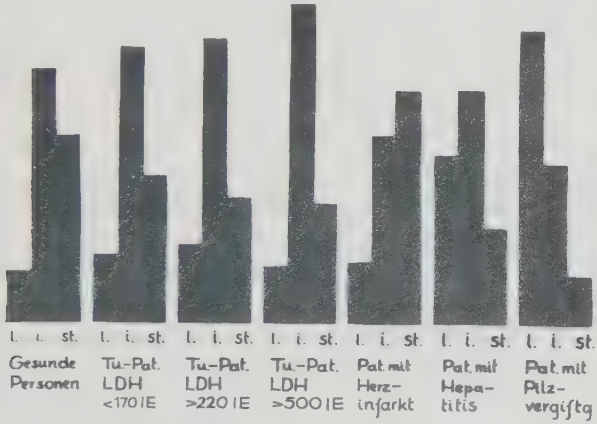


Abb.2 Vergleich der LDH-Isoenzymmuster im Serum von 7 gesunden Personen,28 Tumorpatienten mit LDH-Werten unter 170 IE,29 Tumorpatienten mit LDH-Werten über 220 IE,4 Tumorpatienten mit LDH-Werten über 500 IE, 2 Patienten mit Herzinfarkt,1 Hepatitispatienten und 2 Patienten mit Knollenblätterpilzvergiftung (l=thermolabile LDH-Fraktion,i=thermisch indifferente LDH-Fraktion,st=thermostabile LDH-Fraktion).Es wurden nur Patienten ohne Lebermetastasen berücksichtigt.

D i s k u s s i o n

Der vorwiegend anaerobe Stoffwechsel maligner Tumoren geht mit einer relativ hohen Aktivität glykolytischer Fermente einher. Auch die Laktatdehydrogenase ist im Tumorgewebe in auffallend hoher Konzentration nachweisbar. Die bei Tumorkranken im Serum auftretende erhöhte Aktivität dürfte den Tumorzellen entstammen (14). Auch die eigenen Ergebnisse der Isoenzymuntersuchungen sprechen dafür. Die Isoenzymverteilung der LDH im Tumorgewebe zeigt wie im Serum ein starkes Überwiegen der mittelschnell wandernden Fraktionen. Die Freisetzung des Fermentes aus den Zellen dürfte nicht nur bei Zelluntergang im Sinne der Nekrose auftreten, sondern auch durch Störung der Zellpermeabilität bedingt sein. Von [illegible] konnte gezeigt werden, dass bei experimenteller Schädigung des Energiestoffwechsels durch Blockierung der aeroben und anaeroben Glykolyse eine Enzymelimination aus der Zelle auftritt. Der Autor blockierte den Stoffwechsel mit Monojodessigsäure, Salyrgan und Fluoriden. Die oft unzureichende Gefässversorgung maligner Tumoren, besonders in fortgeschrittenen Fällen, und der mit dem stürmischen Wachstum der Carcinomzellen einhergehende hohe Energiebedarf legen die Wahrscheinlichkeit nahe, dass auch im Tumor pathologische Bedingungen des Energiestoffwechsels vorliegen, woraus sich Hinweise für eine gestörte Zellpermeabilität ergeben.

Eine erhöhte Enzymaktivität im Serum wird besonders in Fällen mit fortgeschrittenem Tumorwachstum und in Fällen mit ausgedehnten Metastasen beobachtet. Warum allerdings viele Tumoren trotz grosser Ausmasse und erheblicher Metastasierung mit einer völlig normalen Fermentaktivität einhergehen, muss noch offen bleiben.

Die Häufigkeit pathologischer Serum-LDH-Werte ist bei den einzelnen Tumorgruppen verschieden. Am häufigsten fand sich

eine erhöhte Enzymaktivität mit 89% bei Kranken mit chronischer Myelose.Bei anderen Systemkrankheiten jedoch,wie bei Retikulosen und Retothelsarkomen,bei Fällen von maligner Lymphogranulomatose,bei Lymphadenosen und bei akuten Myelosen,fand sich nur eine Häufigkeit von etwa 30%.Der auffallende Unterschied zwischen der akuten und der chronischen Myelose liegt vielleicht an der im allgemeinen grösseren Ausdehnung malignen Gewebes bei der chronischen Myelose.

Besonders häufig wurde eine Erhöhung der LDH-Aktivität auch in Fällen mit Lebermetastasen gefunden.Bei Carcinomen mit Metastasierung in die Leber betrug der Anteil 89%, wohingegen bei Carcinomen ohne gesicherte Lebermetastasen die LDH nur in 26% der Fälle erhöht war.

Frühfälle von Tumoren,soweit es sich um isolierte Geschwulstbildungen handelt,dürften serumenzymatisch kaum zu erfassen sein.Somit erscheint eine Tumorfrühdiagnostik mit Hilfe der LDH unmöglich.

Die in der Literatur bisher vorliegenden Ergebnisse über die Isoenzymverteilung der LDH im Tumorgewebe zeigten,dass für die einzelnen Tumorgruppen keine einheitliche Isoenzymverteilung vorliegt.BÄR,SCHMIDT und SCHMIDT (11) konnten nachweisen,dass gewisse Übereinstimmungen zwischen der Isoenzymzusammensetzung des Tumors und des zugrundeliegenden Muttergewebes bestehen.Es erhebt sich daher die Frage, ob eine Art- oder Organdiagnose des Tumors aus dem Isoenzymmuster der Serum-LDH möglich ist.Die Vergleiche zwischen den Isoenzymfraktionen bei verschiedenen Tumoren haben jedoch gezeigt,dass zumindest mit der Methode der thermischen Inaktivierung,die lediglich eine Differenzierung in etwa 3 Fraktionen erlaubt,einzelne Tumorgruppen serumenzymatisch nicht von einander unterschieden werden können.

Wenn auch eine Differenzierung des Tumors nach Art und Organherkunft mit Hilfe der thermischen Inaktivierung nicht gelingt, so ist doch auf Grund des höheren Anteiles der thermisch indifferenten LDH-Fraktion bei Tumoren eine Abtrennung gegenüber z.B. Herzinfarkt (mit vorwiegend erhöhter LDH$_1$) und Hepatitis (mit vorwiegend erhöhter LDH$_5$) möglich.

Zusammenfassung

Liegt bei einem Patienten eine erhöhte Serum-LDH vor, so besteht, wenn andere Erkrankungen, die eine Erhöhung des LDH-Spiegels bedingen können, ausgeschlossen wurden, der Verdacht auf einen malignen Tumor, ohne jedoch, dass normale Werte gegen einen Tumor sprechen.
Der Verdacht wird bestärkt, wenn bei erhöhter LDH normale oder nur gering erhöhte Transaminasen gefunden werden.
Liegt bei deutlich pathologischer LDH der prozentuale Anteil der mittelschnell wandernden Isoenzymfraktion über 30-50%, so ist ein maligner Tumor wahrscheinlich.
Das durch die thermische Inaktivierung gewonnene Isoenzymmuster der Serum-LDH von Tumorkranken auch mit pathologisch erhöhter LDH ist dem gesunder Personen auffallend ähnlich, sodass beide nur durch die absolute Höhe der Enzymaktivität unterschieden werden können.
Eine Tumorfrühdiagnostik sowie eine Differenzierung einzelner Tumorarten scheint mit Hilfe der thermischen Inaktivierung der Serum-LDH nicht möglich zu sein.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1) DUBACH,U.C.:Schweiz.med.Wschr. 45,1436 (1962).

2) RICHTERICH,R.,GAUTIER,E.,EGLI,W.,ZUPPINGER,K.,ROSSI,E.: Klin.Wschr. 7,346 (1961).

3) WÖRNER,W.:Med.Klin. 11,434 (1964).

4) NISSELBAUM,J.S.,BODANSKY,O.:J.Biol.Chemistry 236,No.2 (1961).

5) BERGMEYER,H.O.:"Methoden der enzymatischen Analyse", Verlag Chemie GmbH,Weinheim,Bergstrasse,Aufl.1962.

6) PLAGEMANN,P.G.W.,GREGORY,K.F.,WROBLEWSKY,F.:Biol. Chemistry 235,2288 (1960).

7) HESS:"Enzyme im Blutplasma",Verlag Georg Thieme, Stuttgart,Aufl.1962.

8) NISSELBAUM,J.S.,BODANSKY,O.:J.Biol.Chemistry 234,5276 (1954).

9) NISSELBAUM,J.S.,BODANSKY,O.:J.Biol.Chemistry 234,3276 (1954).

10) NISSELBAUM,J.S.,BODANSKY,O.:Fed.Proc. 18,294 (1959).

11) BÄR,SCHMIDT,SCHMIDT:Klin.Wschr. 41,1977 (1963).

12) WÜST,SCHÖN,BERG:Klin.Wschr. 40,1169 (1962).

13) ZUPPINGER,K.,RICHTERICH,R.,ROSSI,E.:Schweiz.med. Wschr. 92,169 (1962).

14) MERTEN,R.,SOLBACH,H.G.:Klin.Wschr. 39,222 (1961).

Herrn Dr.med.H.Wüst danke ich
für die bereitwillige Beratung
und Unterstützung bei der
Abfassung dieser Arbeit.

Es ist mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Prof.Dr.med.N.Henning
für die freundliche Überlassung des
Themas und die Übernahme des Referates
zu danken.

L e b e n s l a u f

Am 27.2.1937 wurde ich, Erhard Busch, als Sohn des Diplom-Landwirtes Walter Busch und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Rossow, in Gramenz, Kreis Neustettin in Pommern geboren. Nach dem Kriege kamen wir nach Coburg in Bayern, wo ich bis zum Abitur im Jahre 1956 die Oberrealschule besuchte. Vom Sommersemester 1957 bis zur ärztlichen Prüfung im Januar 1963 studierte ich an der Universität Erlangen-Nürnberg Medizin.

Buchdruck und Fotodruck: Ludwig Müller, Erlangen, Fahrstr